



Referaat: renine-angiotensine-aldosteron profiel van de hond

Adin D, Atkins C, Domenig O, DeFrancesco T, Keene B, Tou S, Stern JA, Meurs KM. Renin-angiotensin aldosterone profile before and after angiotensin-converting enzyme-inhibitor administration in dogs with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *J Vet Intern Med.* 2020 Mar;34(2):600-606.

Het RAASysteem behoort in de pathofysiologie tot de wat complexere systemen en op basis van recente inzichten is het er eigenlijk alleen nog maar complexer op geworden. De afkorting RAAS staat zoals bekend voor renine-angiotensine-aldosteron systeem en het speelt een belangrijke rol in de regulatie van de bloeddruk. In het klassieke RAASysteem verricht renine de aftrap met de omzet van angiotensinogeen in angiotensine I. Vervolgens is het de beurt aan Angiotensin Converting Enzyme (ACE) om angiotensine I om te zetten in angiotensine II. Uiteindelijk zet met name angiotensine II de bijnierschors aan tot synthese en afgifte van het hormoon aldosteron. Tegenwoordig blijkt er ook sprake van een alternatief RAASysteem, wat wordt geactiveerd door enzymen zoals ACE2, neprilysine en prolyl-endopeptidase resulterend in metabolieten als angiotensine 1-5, 1-7 en 1-9.

Ook bij de hond zijn er 'single nucleotide' polymorfismen (SNP's) bekend in het gen voor ACE, hetgeen implicaties zou kunnen hebben voor ondermeer de therapeutische aanwending van remmers van ACE, zoals enalapril. Zo blijkt de spontane activiteit van ACE lager bij honden met een SNP in het gen voor ACE. Doel van deze studie was de functionaliteit van een specifieke SNP (9:11507816:G>A) in het gen voor ACE nader in beeld te brengen.

In de retrospectieve studie werden honden met myxomateuze mitraalklepdegeneratie gebruikt met een $\geq 4/6$ systolische apicale soufflé en hartvergroting ≥ 11 op de 'vertebral heart scale'. Voorafgaand en twee weken na toediening van 0,5 mg enalapril/kg LG PO 2 dd werd bloed afgenomen voor bepaling van een renine-angiotensine-aldosteron profiel bij 8 honden ($9,9 \pm 3,8$ jaar oud) zonder en 13 honden ($8,6 \pm 1,8$ jaar) met de SNP. Van de honden met de SNP waren er 5 homozygoot en 8 heterozygoot. In het bloed werd op basis van equilibrium analyse een zestal parameters uit het renine-angiotensine-aldosteron profiel gemeten met behulp van LC-MSMS. De detectiegrens voor aldosteron was 15 pmol/L en de concentratie niet-rembaar aldosteron werd gehanteerd voor een toename van de concentratie aldosteron na toediening van enalapril, die de uitgangconcentratie te boven ging.

Er bleek geen verschil in de zes parameters uit het renine-angiotensine-aldosteron profiel tussen honden met en zonder SNP en enalapril toediening. Ook bleek er geen verschil tussen beide groepen voor wat betreft niet-rembare aldosteronsynthese. Zo vertoonden 38% van de honden zonder SNP een toegenomen aldosteronconcentratie in het bloed twee weken na enalapril, terwijl dit voor de dieren met een SNP 54% was. Bij dieren met niet-rembaar aldosteron bleek zowel de relatieve als de absolute toename in de concentratie niet-rembaar aldosteron groter bij dieren met de SNP in vergelijking tot dieren zonder de SNP.

Ondanks dat enalapril goed in staat bleek de concentratie angiotensine II te remmen bij dieren met en zonder SNP trad er in beide groepen toch een mechanisme in werking waardoor sommige honden na twee weken enalapril hoge(re) concentraties aldosteron hadden. Dit illustreert het bestaan van een alternatief RAASysteem bij deze dieren. De aanwezigheid van de SNP bleek de kans op pathologische concentraties aldosteron bij honden met myxomateuze mitraalklepdegeneratie te vergroten. Helaas waren de aantallen te klein om onderscheid te maken tussen dieren met homozygotie dan wel heterozygotie van de SNP.



Aldosteron is een heel potent hormoon dat in zeer lage concentraties circuleert zeker bij de hond. De bepaling van de concentratie aldosteron in het bloed van de hond is dan ook hachelijk, hetgeen geïllustreerd wordt door het feit dat bij honden zonder de SNP de mediane uitgangswaarde beneden de detectielimiet van de bepalingsmethode zat. Opmerkelijk genoeg was zulks bij dieren met de SNP niet het geval.